

**Н.В. Коротаева, Л.И. Ипполитова, Д.Г. Селютин**  
**ЭВОЛЮЦИЯ ВВЕДЕНИЯ СУРФАКТАНТА: ПРАКТИКИ XXI ВЕКА**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. неонатологии и педиатрии*

**Резюме.** Каждый год в мире умирает около 4 миллионов новорожденных, где на долю детей с респираторным дистресс-синдромом приходится не менее 1 миллиона из этих смертей. Несмотря на прогрессивное развитие медицины и перинатологии, респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) все еще остается достаточно серьезной проблемой, а подходы к диагностике и лечению данного заболевания меняются на протяжении последних десятилетий. Важно отметить, что открытие этиологии РДСН, в основе которого лежит дефицит сурфактанта, а затем и внедрение в повсеместную практику введения данного синтезируемого вещества, благоприятно повлияло на исходы, но нам все еще требуется изучение и корректировка существующих подходов для создания оптимальной стратегии. В данной обзорной статье мы постараемся затронуть основные аспекты стабилизации новорожденных с РДСН, а также продемонстрировать различные подходы введения сурфактанта, которые используются в современной практике.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), сурфактант, виды современных практик введения сурфактанта.

**Актуальность.** Основной причиной развития РДСН является дефицит сурфактанта – поверхностно-активного вещества (ПАВ), состоящего из смеси фосфолипидов и гидрофобных поверхностно-активных белков В и С. У детей, родившихся преждевременно, дефицит и неадекватная активность сурфактанта приводят к высокому поверхностному натяжению, нестабильности легкого в конце выдоха и снижению растяжимости легочной ткани. Все эти изменения вызывают гипоксемию, которая развивается вследствие несоответствия между вентиляцией и перфузией. С другой стороны, параллельно данному процессу происходит и повреждение респираторного эпителия, что, в конечном итоге, приводит к отеку легких и повышению сопротивления дыхательных путей.

Взаимосвязь давления, поверхностного натяжения и радиуса кривизны иллюстрируется моделью дистальной альвеолы как сферы, описываемой законом Лапласа. Согласно данному закону, давление (Р), необходимое для удержания сферы открытой, пропорционально поверхностному натяжению (Т) и обратно пропорционального радиусу сферы (R):  $P = 2T/R$ .

Если поверхностное натяжение велико, а альвеолярный объем мал (т. е. мал радиус), как это происходит в конце выдоха, то давление, необходимое для удержания альвеол открытыми, достаточно велико. Если нужная величина давления не может быть создана, то альвеола спадается, что при альвеолярном коллапсе на всем протяжении дает начало диффузному ателектазу. Легочный сурфактант снижает поверхностное натяжение даже при малых альвеолярных объемах, что приводит к снижению необходимого давления, поддерживая тем самым альвеолярный объем и стабильность в работе дыхательной системы.

Учитывая особенности и функции сурфактанта, с 1980-х в фармакологической индустрии началась активная разработка и производство поверхностно-активных веществ, которые включают в себя как природные, так и синтетические субстраты.

Хотя оба этих типа субстратов эффективны, в клинических испытаниях было показано, что природные поверхностно-активные вещества превосходят синтетические препараты, не содержащие аналогов белков В и С [1,2]. В частности, использование натуральных препаратов ассоциировалось с более низкой концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе и давлением на ИВЛ, снижением смертности и частоты осложнений РДС у недоношенных детей.

На данный момент на фармацевтическом рынке представлены три препарата сурфактанта, которые, согласно проведенным исследованиям, не имеют клинически значимых различий [3,4] (Табл.1).

**Таблица 1 – Сравнительная таблица препаратов сурфактанта для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных**

Название ПАВ	Источник	Концентрация фосфолипидов (ФЛ)	Концентрация белка
Порактан альфа (Куросурф®)	фарш из легких свиней, экстракция липидов с очисткой методом жидкостной гель-хроматографии	76 мг ФЛ на мл	1 мг на мл (содержит 0,45 мг/мл SP-B и 0,59 мг/мл SP-C)
Берактант (Сурванта®)	фарш из бычьих легких, экстракция липидов. Дополнен DPPC, пальмитиновой кислотой и трипальмитином	25 мг ФЛ на мл	менее 1 мг на мл (содержит как SP-B, так и SP-C)
Кальфактант (Инфасурф®)	лаваж легких телят, экстракция липидов	35 мг ФЛ на мл	0,7 мг на мл (содержит 0,26 мг/мл SP-B и 0,44 мг/мл SP-C)

Сурфактант необходимо профилактически вводить всем новорожденным с риском развития РДСН, при этом существуют несколько техник введения.

Инвазивная техника– с манипулированием дыхательными путями с помощью ларингоскопии и установкой эндотрахеальной трубки. Менее инвазивные техники, включающие в себя метод интубация-сурфактант-экстубация (INSURE), введение тонкого катетера (ТКА) (к которым относятся методы MIST и LISA), введение аэрозольного сурфактанта и использование гортанных или надгортанных воздухопроводов (SALSA).

Долгое время инвазивная техника эндотрахеальной интубации была стандартной для введения сурфактанта. Однако такое введение может быть осложнено преходящей обструкцией дыхательных путей или непреднамеренной инстилляцией только в правый главный бронх, если эндотрахеальная трубка продвигается слишком далеко в дыхательных путях [5]. Другие осложнения, связанные с интубацией и искусственной вентиляцией легких, включают повреждение легких из-за объемной и баротравмы, связанной с прерывистой вентиляцией с положительным давлением, утечку легочного воздуха и повреждение дыхательных путей из-за интубации.

Из-за осложнений, связанных с введением сурфактанта путем интубации, были разработаны и кажутся многообещающими минимальные или менее инвазивные методы. Систематический обзор шести клинических испытаний показал, что менее инвазивный тонкий интратрахеальный катетер по сравнению со стандартной эндотрахеальной интубацией был связан с более низкой частотой комбинированного

исхода смерти и бронхолегочной дисплазией (БЛД) через 36 недель, риска развития БЛД среди выживших, ИВЛ в течение 72 часов после рождения [6].

В нашей стране, согласно клиническим рекомендациям [7], разрешается использовать два основных метода введения: традиционный, через интубационную трубку, метод INSURE и «неинвазивный», синоним – «малоинвазивный» LISA.

Процедура INSURE включает интубацию с последующим введением сурфактанта и раннюю экстубацию. Данный подход использует седативные средства короткого действия для интубации, что позволяет проводить экстубацию для неинвазивной респираторной поддержки сразу после введения сурфактанта, а отмена седации или использование седативных средств очень короткого действия позволяют быстро вернуться к спонтанному дыханию [8]. Однако только около 30% недоношенных детей до 32 недель гестации успешно лечатся с помощью процедуры INSURE, в то время как двум из трех пациентов требуется более длительная вентиляция легких или повторная интубация из-за действия седативных средств, плохого газообмена, несмотря на постоянную искусственную вентиляцию легких. во время процедуры или истощение [9, 10].

Современные Европейские руководства рекомендуют метод LISA как предпочтительный способ введения сурфактанта для спонтанно дышащих детей, находящихся на СРАР, при условии, что клиницисты имеют опыт работы с этой техникой [11]. Для данной методики используются различные типы катетеров и инструментов, предпочтительным же является установка мягкого катетера с помощью щипцов Magill. В качестве альтернативы может быть использован мягкий гибкий катетер, который вводится через нос (в то время как мононазальный СРАР находится в другом носовом ходе). Несмотря на многочисленные преимущества, эффективность метода LISA в предотвращении ИВЛ в первые 72 часа сильно зависит от гестационного возраста: согласно проведенному исследованию, некоторым недоношенным новорожденным все же требуется интубация после первых дней жизни [12].

Еще одной из последних разработок является процедура SALSA — метод, обладающий уникальными характеристиками, что делает его идеальным кандидатом для применения в некоторых случаях. Основой данной техники является введение в рот пациента надгортанного воздуховода, где правильное размещение является прослушиванием двусторонних звуков дыхания и изменением цвета на детекторе углекислого газа. Затем участок трубки, соединенный со шприцем для сурфактанта, помещают в просвет устройства для доставки над голосовыми связками [6].

Техника SALSA отличается от традиционной интубации, INSURE и LISA тем, что устройство не вводится через голосовые связки, поэтому не требуется использование ларингоскопа. Кроме того, введение ларингеальной маски значительно проще и быстрее, чем введение эндотрахеальной трубки, что снижает риск травмирования тканей голосовой щели и подсвязочного пространства. В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании метода SALSA [13], размещение

надгортанного воздуховода занимало, в среднем, 88 секунд, а 67% попыток были успешными менее, чем за 35 секунд, что значительно сокращает время на введение сурфактанта. При сравнении метода SALSA с введением сурфактанта методом INSURE, наблюдалось значительное снижение потребности в ИВЛ (38% против 64%) [14].

Последним из новейших способов введения сурфактанта является небулайзерная терапия, преимуществом которой является, что доставка препарата действительно является полностью неинвазивной. Сетчатые небулайзеры являются последним разработанным типом небулайзеров, которые становятся предпочтительными для новых фармацевтических препаратов, отличающимися своей эффективностью [15]. Технически, сурфактант может быть доставлен непосредственно в дыхательные пути посредством распыления с учетом того, что частицы, образующиеся при распылении, равномерно распределяются и более пригодны для осаждения в дыхательных путях. Особое внимание к разработке доставки сурфактанта именно таким методом не случайно: предыдущие исследования показали, что накопление экзогенного сурфактанта в альвеолах с помощью небулайзера в 4 раза выше, чем при интубационном методе [16,17].

Эффективность распыления сурфактанта все еще требует осторожного рассмотрения и дальнейших клинических исследований. Необходимо помнить, что данная доставка все еще ограничена многими факторами: диаметр аэрозоля, стабильность и потенциальная потеря сурфактанта во время распыления, создание препаратов, пригодных для распыления [18].

С развитием технологии изготовления распылителей с вибрирующей мембраной, стало возможным распыление сурфактанта для клинического использования. Одно клиническое исследование показало, что распыление сурфактанта на СРАР может снизить потребность в ИВЛ по сравнению с одним только использованием СРАР, но это открытие было ограничено подгруппой более зрелых детей в возрасте от 32 до 33 недель [19]. На данный момент ведутся дальнейшие исследования распыления сурфактанта, например, при распылении данного вещества через ларингеальную маску, снижается потребность в дальнейшей интубации и ИВЛ [20].

Тем не менее, размер доступных в настоящее время ларингеальных масок ограничивает этот метод относительно зрелыми недоношенными детьми, а рутинное использование для маленьких детей может привести к большему риску БЛД, что в настоящее время не рекомендуется в последнем руководстве по ведению детей с РДСН [21].

**Выводы.** Проведя обзор сведения о способах введения сурфактанта, можно сделать вывод необходимости выполнения проспективных исследований введения

сурфактанта так как каждый из методов, рассмотренных в этом обзоре, продемонстрировал безопасность и эффективность.

### *Литература.*

1. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156.
2. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
3. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
4. Trembath A, Hornik CP, Clark R, et al. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr* 2013; 163:955.
5. Tarawneh A, Kaczmarek J, Bottino MN, Sant'anna GM. Severe airway obstruction during surfactant administration using a standardized protocol: a prospective, observational study. *J Perinatol* 2012; 32:270.
6. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102:F17.
7. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.
8. Elmekawi A, Abdelgadir D, Van DJ, Choudhury J, Dunn M. Use of naloxone to minimize extubation failure after premedication for INSURE procedure in preterm neonates. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2016;9:363–370.
9. Brix, N, et al. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* [online]. 10.1186/1471-2431-14-155 (2014).
10. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2012;88(Suppl 1):3–4.
11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019
12. Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. German Neonatal Network (GNN). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; 104:241–246.
13. Trevisanuto D, Micaglio M, Ferrarese P, Zanardo V. The laryngeal mask airway: potential applications in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2004) 89:F485-9. 10.1136/adc.2003.038430
14. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* (2018) 193:40-6.e1. 10.1016/j.jpeds.2017.09.068
15. Pritchard J.N., Hatley R.H., Denyer J., von Hollen D. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther. Deliv.* 2018;9:121–136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
16. Hütten MC, Kuypers E, Ophelders DR, Nikiforou M, Jellema RK, Niemarkt HJ, Fuchs C, Tservistas M, Razetti R, Bianco F, Kramer BW. Nebulization of Poractant alfa via a vibrating membrane nebulizer in spontaneously breathing preterm lambs with binasal continuous positive pressure ventilation. *Pediatr Res.* 2015 Dec;78(6):664-9. doi: 10.1038/pr.2015.165. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26322413.
17. Milesi I, Tingay DG, Zannin E, Bianco F, Tagliabue P, Mosca F, Lavizzari A, Ventura ML, Zonneveld CE, Perkins EJ, Black D, Sourial M, Dellacá RL. Intratracheal atomized surfactant provides similar outcomes as bolus surfactant in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2016 Jul;80(1):92-100. doi: 10.1038/pr.2016.39. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26954481.
18. Guagliardo R, Pérez-Gil J, De Smedt S, Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug

delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release*. 2018 Dec 10;291:116-126. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.10.012. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30321577.

19. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, et al. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:F313–9

20. Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuza F, et al. Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2375–7.

21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology* 2019;115:432–50.

**Abstract.**

***N.V.Korotaeva, L.I. Ippolitova, D.G.Selyutina***

***THE EVOLUTION OF SURFACTANT INTRODUCTION: PRACTICES OF THE XXI CENTURY***

*Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Dep. of Neonatology and Pediatrics*

About 4 million newborns die every year in the world, where children with respiratory distress syndrome account for at least 1 million of these deaths. Despite the progressive development of medicine and perinatology, respiratory distress syndrome of newborns (RDSN) it still remains a rather serious problem, and approaches to the diagnosis and treatment of this disease have been changing over the past decades. It is important to note that the discovery of the etiology of RDSN, which is based on surfactant deficiency, and then the introduction of this synthesized substance into widespread practice, had a positive effect on outcomes, but we still need to study and adjust existing approaches to create an optimal strategy. In this review article, we will try to touch on the main aspects of stabilization of newborns with RDSN, as well as demonstrate various approaches to the introduction of surfactant that are used in modern practice.

**Keywords:** respiratory distress syndrome of newborns (RDSN), surfactant, kinds of modern practice for the introduction of surfactant.

**References.**

1. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156.

2. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.

3. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.

4. Trembath A, Hornik CP, Clark R, et al. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr* 2013; 163:955.

5. Tarawneh A, Kaczmarek J, Bottino MN, Sant'anna GM. Severe airway obstruction during surfactant administration using a standardized protocol: a prospective, observational study. *J Perinatol* 2012; 32:270.

6. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102:F17.

7. Clinical recommendations edited by Academician of the Russian Academy of Sciences N.N. Volodin. Management of newborns with respiratory distress syndrome.

8. Elmekawi A, Abdelgadir D, Van DJ, Choudhury J, Dunn M. Use of naloxone to minimize extubation failure after premedication for INSURE procedure in preterm neonates. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2016;9:363–370.

9. Brix, N, et al. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* [online]. 10.1186/1471-2431-14-155 (2014).

10. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2012;88(Suppl 1):3–4.

11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019
12. Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. German Neonatal Network (GNN). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; 104:241–246.
13. Trevisanuto D, Micaglio M, Ferrarese P, Zanardo V. The laryngeal mask airway: potential applications in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2004) 89:F485-9. 10.1136/adc.2003.038430
14. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* (2018) 193:40-6.e1. 10.1016/j.jpeds.2017.09.068
15. Pritchard J.N., Hatley R.H., Denyer J., von Hollen D. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther. Deliv.* 2018;9:121–136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
16. Hütten MC, Kuypers E, Ophelders DR, Nikiforou M, Jellema RK, Niemarkt HJ, Fuchs C, Tservistas M, Razetti R, Bianco F, Kramer BW. Nebulization of Poractant alfa via a vibrating membrane nebulizer in spontaneously breathing preterm lambs with binasal continuous positive pressure ventilation. *Pediatr Res.* 2015 Dec;78(6):664-9. doi: 10.1038/pr.2015.165. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26322413.
17. Milesi I, Tingay DG, Zannin E, Bianco F, Tagliabue P, Mosca F, Lavizzari A, Ventura ML, Zonneveld CE, Perkins EJ, Black D, Sourial M, Dellacá RL. Intratracheal atomized surfactant provides similar outcomes as bolus surfactant in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2016 Jul;80(1):92-100. doi: 10.1038/pr.2016.39. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26954481.
18. Guagliardo R, Pérez-Gil J, De Smedt S, Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release.* 2018 Dec 10;291:116-126. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.10.012. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30321577.
19. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, et al. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:F313–9
20. Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuza F, et al. Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2375–7.
21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology* 2019;115:432–50.

**Сведения об авторах:** Коротаева Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии и педиатрии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, korotaeva.nv@mail.ru; Ипполитова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор кафедры неонатологии и педиатрии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, liipolitova@okb-vrn.ru; Селютина Дарья Геннадьевна – клинический ординатор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, dashad97@yandex.ru.